Lane Medical Library

Über Prostigmin zur Prophylaxe und Behandlung postoperativer Darmstörungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Bad. Ruprecht-
Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Richard H. A. Schofer

aus Pforzheim

1932

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg

Dekan:	Referent:
Prof. Dr. Eymer.	Prof. Dr. Schultze-Rhonhof.

1932

Druck: Paß & Garleb A.-G., Berlin

Die postoperativen Darmstörungen, wie Atonie und Ileus, sowie die durch jene begünstigten Adhäsionen stellen noch immer den Erfolg mancher Laparotomie in Frage.

Es waren bis vor etwa 10 Jahren hauptsächlich mechanische Mittel, wie Hitzeapplikationen, Einläufe und dann perorale Laxantien, mit denen man 24—48 Stunden nach der Operation die Darmtätigkeit wieder in Gang zu bringen suchte.

Mit der Hochflut der Hormonpräparate kam auch eine ganze Reihe von Mitteln auf den Markt, die zwar eine ausgezeichnete Peristaltik anregende Wirkung entfalteten, aber leider nicht frei waren von oft gefährlicher Nebenwirkung auf den Kreislauf und — was in der Gynäkologie besonders in Betracht kommt — den Uterus.

So wandte man sich wieder der Nutzbarmachung rein chemischer Peristaltika zu. Unter diesen war die starke peristaltische Wirkung des Physostigmin seit langem bekannt.

So hatten *Th. Brunner* und *W. Weigand* in einer Arbeit „Untersuchungen über die Wirkung einiger Peristaltik anregender Mittel" von neuem im Tierversuch Physostigmin als das zuverlässigste aller untersuchten Mittel gefunden. Es wurde aber nur selten und ungern gebraucht wegen seiner unerwünschten Nebenwirkungen auf Herz und Auge.

Physostigmin selbst ist ein Alkaloid, dessen pharmakologische Wirkung auf der Gegenwart eines Methylcarbaminsäureesters beruht von der Formel CH_3NHCOO. Nach den Vorarbeiten von *Stedmann* und *White* untersuchten *John A. Aeschlimann* und *Marc Reinert* in den Laboratorien von Hoffmann-La Roche in Basel die pharmakologische Wirkung von 44, zum größten Teil von ihnen selbst hergestellten, vorher unbekannten physostigminähnlichen Verbindungen, immer mit Physostigmin vergleichend.

Sie prüften diese Substanzen auf:

1. Größe der letalen Dosis per os und intravenös;
2. miotische Wirkung am Katzenauge;
3. die peristaltische Wirkung am isolierten Kaninchendarm;
4. die Wirkung auf das isolierte Froschherz.

Es zeigte sich, daß von allen den untersuchten Verbindungen der Dimethylcarbaminsäureester des 3-Oxyphenyltrimethylammoniummethylsulfats (gerade diese als Peristaltikum) sich am besten eignete.

Sie hatte so gut wie keine Nebenwirkungen auf das Herz, während die die Darmtätigkeit anregende Wirkung der des Physostigmin im Tierversuch nahezu gleichkommt. Nach *Aeschlimanns* und *Reinerts* Versuchen zeigten sich zwischen Physostigmin und dem Dimethylcarbaminsäureester des 3-Oxyphenyltrimethylammoniummethylsulfats folgende Unterschiede:

		Physostigmin	Dimethylcarbaminsäureester des 3-Oxyphenyltrimethylammoniummethylsulfats
Tödliche Dosis mg per kg Maus	1. intravenös	0,4 (2/20 starben)	0,3 (7/15 starben)
		0,5 (12/15 starben)	0,4 (15/20 starben)
	2. subkutan	0,75	1,0
	3. oral	3,0	12,16
Tödliche Dosis mg per kg Kaninchen	1. intravenös	0,5—0,8	0,25
	2. subkutan	3,0	0,5—0,75
Kaninchendarm	a) isoliert	1 Teil in 5—7½ Mill.	1 Teil in 5—7½ Mill.
	b) in situ	0,02 mg per kg	0,02 mg per kg
Isoliertes Froschherz		0,1% bringt d. Herz in Diastole gewöhnlich zum Stillstand	0,1% Wirkung zweifelhaft, manchmal geringer Tonusverlust
Blutdruck Kaninchen	intravenös	0,1 mg per kg keine Wirkung	0,1 mg per kg keine Wirkung

Die Firma Hoffmann-La Roche, Berlin, brachte dann nach weiteren Laboratoriumsversuchen unter dem Namen Prostigmin eine ½promillige Lösung des Dimethylcarbaminsäureesters des 3-Oxyphenyltrimethylammoniumsulfats in den Handel, dessen peristaltische Wirksamkeit dem Physostigmin selbst, sowie allen anderen physostigminähnlichen Verbindungen zum mindesten gleich, wenn nicht überlegen ist, dessen Nebenwirkungen auf den Kreislauf und das Zentralnervensystem jedoch noch geringer sind als die der anderen Substanzen.

Sehr aufschlußreich sind auch die Versuche, die *Albert Oppenheimer* an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Frankfurt a. M. unter Zuhilfenahme des Röntgenschirms am Menschen vornahm, sieben Stunden nach Darreichung des Kontrastbreies. Vorsorglich wurde jede Möglichkeit einer

Suggestion vermieden. Er wies nach, daß das Prostigmin beim Menschen, genau wie die Hinterlappenpräparate, nur eine Wirkung auf das Colon transversum ausübt, während das Colon ascendens und das Coecum völlig inert bleiben.

Oppenheimer sieht darin einen weiteren Beweis der Annahme, daß der eigentliche Motor des Dickdarmtransports überhaupt das Colon transversum sei. Während jedoch die Hinterlappenpräparate neben der kontrahierenden Wirkung auf die Ringmuskulatur des Querdarms auch die Längsfasern beeinflussen und ihn so nicht nur im Lumen verengen, sondern auch in der Längsachse verkürzen, bleibt beim Prostigmin diese Wirkung auf die Längsfasern aus. Es greift nur an der Ringmuskulatur des Transversum an.

Oppenheimers Zusammenfassung ist folgende:

„Es ergibt sich, daß Prostigmin die Peristaltik des Dickdarms deutlich anregt, so daß Verschiebungen seines Inhalts kaudalwärts erfolgen. Das Mittel greift beim Menschen elektiv an der Ringmuskulatur des Querdarms an. Der Effekt ist weniger brüsk, aber auch nicht so ausgiebig, wie bei den Hypophysenhinterlappenextrakten. Nebenwirkungen traten nicht auf. Prostigmin eignet sich demnach gut als Peristaltikum bei Darmparesen, besonders in jenen Fällen, in denen der zwar stärker wirksame, aber auch differentere Hinterlappenextrakt kontraindiziert ist (arterielle Hypertension, Arteriosklerose, Gravidität u. a.)."

Leiner untersuchte an der Chirurgischen Universitätsklinik München gleichfalls die Wirkung des Prostigmins auf den menschlichen Darm vor dem Röntgenschirm. Zwei Stunden nach Kontrastbreidarreichung wurden 2 ccm Prostigmin subkutan verabreicht. Nach 10—15 Minuten trat immer eine deutlich erkennbare Peristaltik der nicht näher zu unterscheidenden Dünndarmschlingen auf.

Ein durch Opium gelähmter Darm reagierte prompt auf Prostigmin, während ein atropinisierter Darm nicht reagierte.

Seit Juni 1931 verwandten wir in der Universitätsfrauenklinik in Heidelberg nach fast allen größeren Eingriffen, vor allem nach den Laparotomien, Prostigmin als Peristaltikum.

Eine wichtige Vorfrage ist, ob das neue Peristaltikum eine Blutdrucksteigerung herbeiführt, eine Nebenwirkung, die, wie schon erwähnt, gerade der Hauptnachteil der an sich sonst gut wirksamen Hinterlappenpräparate ist. Nach *Leinerts* Erfahrungen ergibt sich nach Prostigmininjektion im großen und ganzen keine Veränderung des Blutdrucks.

In manchen Fällen soll es nach einer Stunde sogar zu einer Senkung von 5 mm Hg kommen, die sich nach etwa zwei Stunden wieder ausgeglichen habe.

Ich selbst prüfte die Blutdruckverhältnisse nach Prostigmingabe in 30 Fällen.

Die erste Messung erfolgte vor, die weiteren Messungen eine halbe bis zwei Stunden nach der Injektion. In mehreren Fällen wurde auch schon wenige Minuten nach der Einspritzung des Mittels eine Blutdruckmessung vorgenommen. Nie zeigte sich eine Erhöhung der Werte, in einigen Fällen eher eine leichte Senkung.

Diese Differenzen sind aber so gering, daß sie im Bereich der natürlichen Schwankungsbreite liegen können.

Die eigentlichen klinischen Versuche zur Anregung der Darmtätigkeit nach Operationen führten wir bei 90 Patienten durch. Wir injizierten Prostigmin in einer ½promilligen Lösung 1 ccm subkutan etwa 20—24 Stunden nach der Operation. Im allgemeinen wurde ½ Stunde nach der Injektion eine Glyzerinspritze gegeben. Anfänglich wurde die gleichzeitige Verabreichung von Istizin beibehalten, um aber den Versuch nicht zu verschleiern, später weggelassen, obwohl sich ja die Wirkung des Istizin sowieso erst 6—10 Stunden später zeigt, eine gleichzeitige Verabreichung mit Prostigmin also kaum die viel schnellere Wirkung dieses beeinflussen kann. Die bisher übliche Hitzeapplikation wurde aber durchgeführt, in allerletzter Zeit sogar auf diese verzichtet. Nur wenn die erste Injektion von Prostigmin unwirksam oder nicht hinreichend wirksam war, wurde nach 5—6 Stunden die Injektion wiederholt.

Von den genau geführten Krankengeschichten will ich nur ein paar Fälle anführen, bei denen es sich um außerordentlich schwere Eingriffe handelt.

1. Frl. *Elisa K.*, 28 Jahre. Doppelseitige entzündliche Adnextumoren, Pelveoperitonitis. Chronische Appendicitis. — Doppelseitige Tubenamputation nach *Halban*. Adhäsionslösungen. Exstirpation des rechten Ovars. Appendektomie. Nach nur 1 ccm Prostigmin sofortiger Abgang von Blähungen und einmal Stuhlgang. Zwei Tage danach: 1 ccm Prostigmin, Glyzerinspritze. Erfolg: Blähungen, Stuhl.

2. Frau *Anna N.*, 49 Jahre. Doppelseitige Teercysten. Geringe Myomatosis uteri. Status nach schwerer Perityphlitis. — Radikaloperation, Appendektomie. — Hypophysenpräparat am 14. Juni: keine Wirkung.

15. Juni: 1 ccm Prostigmin, danach reichlich Blähungen, am 16. Juni 1 ccm Prostigmin.

Erfolg: Außerordentlich viel Blähungen.

3. Frau *Elisabeth B.*, 31. Jahre. Postoperative Adhäsionen. Hydrosalpinx links. Bauchwandnarbenbruch nach zwei voraus-

gegangenen Operationen wegen Extrauteringravidität. — Relaparotomie. (Adhäsionslösungen. Keilexzision der linken Tube. Operationsverschluß der Narbenhernie.)

Zweimal 1 ccm Prostigmin im Abstand von fünf Stunden.

Erfolg: Reichlich Blähungen.

4. Frl. *Marie S.*, 67 Jahre. Eintritt 9. November. — Diffuses Bauchfellcarcinom. — Laparotomie (Entfernung eines linksseitigen Ovarialcystoms und Netzresektionen. Am 12. Dezember zweimal 1 ccm Prostigmin, danach mäßige Blähungen. 12. Dezember desgleichen zweimal 1 ccm Prostigmin mit gleichem Erfolg.

14. Dezember zweimal 1 ccm Prostigmin.

Erfolg: Gute Blähungen, am kommenden Tag drei Stühle.

5. Frau *Maria W.*, 38 Jahre alt. Totalexstirpation eines während der XIII. Geburt rupturierten Uterus. Transfusion. 24 St. post operativ. Zweimal 1 ccm Prostigmin im Abstand von fünf Stunden.

Erfolg: Reichlich Blähungen.

6. Frau *Frieda Sch.*, 43 Jahre. Relaparotomie bei Schokoladencyste links mit ausgedehnten schweren Verwachsungen. — Exstirpation der Schokoladencyste, ausgedehnte Verwachsungslösungen (der Uterus und d. Adn. waren schon früher entfernt). Zweimal 1 ccm Prostigmin.

Erfolg: Reichlich Blähungen, einmal Stuhl.

7. Frau *Therese Sch.*, 57 Jahre. Ovarialcyste, postoperative Bauchwandhernie. — Exstirpation der Ovarialcyste durch Relaparotomie und Verschluß der Hernie. Die Cyste war infolge der bei der ersten Operation durchgeführten Art der Peritonisierung zum Teil extraperitoneal entwickelt. Zahlreiche Verwachsungen mit dem Dünndarm. Überhaupt im ganzen sehr schwere Verwachsungen. — Zweimal 1 ccm Prostigmin, danach viel Blähungen. Am anderen Tag 1 ccm Prostigmin, reichlich Blähungen und Stuhl.

Die angeführten Fälle zeigen, daß das Prostigmin sich auch nach ganz schweren gynäkologischen Eingriffen, die ein besonders guter Prüfstein für ein Peristaltikum abgeben, bewährte.

Die Wirkung trat meistens 10 bis 30 Minuten nach der Injektion ein. Sie äußert sich zunächst in Darmgeräuschen, die bei der Auskultation von den Bauchdecken her wahrnehmbar sind. Aber die meisten Patienten verspürten zu dieser Zeit auch ein deutliches Rumoren im Leibe. In einigen Fällen klagten die Kranken über mehr oder weniger heftiges Leibschneiden. Doch schuf hier ein Darmrohr bald Abhilfe. Irgendwelche sonstigen Nebenwirkungen, wie Übelkeit,

Brechreiz, Schwindelgefühl, Kopfdruck, Herzklopfen usw., wurden nie beobachtet.

Bemerkenswert war die prompte Wirkung in den Fällen von Operationen bei geplatzter Tubargravidität. Hier an dem zur Operation nicht vorbereiteten, also nicht entleerten Darm zeigte sich stets eine sofortige Wirkung, meist sogar mit Stuhlentleerung. Eine Wiederholung der Injektion war in keinem dieser Fälle nötig.

Sehr interessant erschien uns die Angabe von *Bardenheuer*, der glaubte, daß Prostigmin beim wehenlosen Uterus Wehen anzuregen vermöchte.

Er verweist hier besonders auf Fälle von übertragener Schwangerschaft, bei denen die Geburtseinleitung auch heute noch häufig große Schwierigkeiten macht.

Wir stellten deshalb eine Reihe entsprechender eigener Untersuchungen an, wobei uns einmal die Wirkung unter der Geburt, also bei Inertia und Exhaustio uteri, und zum anderen der Effekt am wehenlosen Uterus in Fällen übertragener Gravidität interessierte. In 22 Fällen gaben wir Prostigmin bei Wehenschwäche, und zwar 1 bis 2 ccm, evtl. wiederholt nach ½ Stunde. Wir konnten in keinem der Fälle eine wehenerregende Wirkung beobachten. Wir müssen sogar hervorheben, daß hinterher angewendete Mittel aus der Reihe der Hinterlappenpräparate in diesen Fällen fast immer erfolgreich waren. Fälle von Partus serotinus konnten wir leider nur in 3 Fällen zur Geburtseinleitung mit Prostigmin angehen. Immer blieb diese Medikation unwirksam.

Wir räumen ein, daß die Zahl der hier behandelten Fälle gering ist, besonders da auch andere, späterhin gegebene Wehenmittel die Geburt nicht einzuleiten vermochten. Wir glaubten aber, auf weitere Versuche dieser Art verzichten zu können, da schon die Wehenanregung unter der Geburt mit Prostigmin negativ verlaufen war.

Wenn sich das Mittel *Bardenheuer* in einigen Fällen in Kombination mit heißen Bädern, Chinin usw. bewährt hat, so gestattet eine derartige Kombination kaum eine Schlußfolgerung.

Bardenheuer selbst hält ja auch ein abschließendes Urteil für verfrüht. Nach unserer Erfahrung mit Prostigmin müssen wir annehmen, daß in den von *B.* beobachteten Fällen die anderen als wehenerregend bekannten Mittel für den Erfolg verantwortlich gemacht werden müssen.

Nur ein positives Ergebnis gestatten unsere Versuche auf dem Kreißsaal: Man kann Prostigmin auch unbedenklich nach Laparotomien bei gleichzeitig bestehender Gravidität verabreichen.

Bei Abschluß dieser Dissertation erscheint eine Arbeit von *W. Beck:* „Zur Prophylaxe nach gynäkologischen Operationen mit Prostigmin." — Auch *Beck* kommt, nachdem er es in 220 Fällen anwandte, zu dem Ergebnis, daß Prostigmin ein unschädliches parenterales Prophylaktikum sei, wohl geeignet, postoperativen Ileus und vielleicht sogar Verwachsungen zu verhüten.

Literatur

John A. Aeschlimann und *Marc Reinert:* The Pharmacological Action of some analogues of Physostigmine. The Journal of Pharm. and Exper. Therap. Vol. XLIII, N 3, November 1931.

Bardenheuer, F. H.: Zur Behebung postoperativer Darmatonien. Die Med. Welt 1931, Jg. 5, Nr. 36, S. 1289.

Beck, Walter: Zur Prophylaxe nach gynäkologischen Operationen mit Prostigmin. Münch. Med. Wochenschr. 1932, Nr. 10.

Brunner und *Weigand:* Untersuchungen über die Wirkung einiger Peristaltik anregender Mittel. Klin. Wochenschr. 1929, Nr. 24.

Leiner, W.: Über experimentelle und klinische Versuche mit einem neuen Peristaltikum „Prostigmin". D. Med. Wochenschr. 1931, Nr. 48.

Weigand, W.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Peristaltikum „Prostigmin". Münch. Med. Wochenschr. 1931, Nr. 32,

Oppenheimer, A.: Versuche mit Prostigmin. D. Med. Wochenschr. 1932, Nr. 3.

Lebenslauf

Geboren zu Pforzheim am 3. März 1887. Volksschule und Gymnasium ebenda 1893 bis 1905. Studium der Philosophie und Literatur in Lausanne, Wien und Paris 1905 bis 1908. Studium der Medizin Berlin und Straßburg 1908 bis 1913. Ärztliches Vorexamen 1911. Auswanderung nach Kanada 1913. Dort und in den Vereinigten Staaten meist ärztliche oder halbärztliche Tätigkeit bis 1928. In diesem Jahre Wiederaufnahme des ärztlichen Studiums in Heidelberg. Staatsexamen 1930. Approbation 1931. Niederlassung 1932.